

Retningslinjer for profylakse og behandling av venøs trombose hos kreftpasienter

Av: Ingrid Sætersmoen og Silje Bolås Holthe kull V-05

ABSTRACT

Introduction. Venous thrombosis (VT) is a major complication of cancer. Research over the last decades has shown that primary prophylaxis can reduce DVT, PE and fatal PE. The American Society of Clinical Oncology, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) og the Italian Association of Medical Oncology have developed guideline recommendations for the use of anticoagulation in the prevention and treatment of VT in patients with cancer. Main features of these guidelines are:

1. Patients with cancer should get low molecule weight heparin (LMWH) as prophylaxis prior to surgical procedures or immobilisation.
2. In patients with cancer and VT, long-term treatment with LMWH is recommended.
3. In patients with cancer and VT, lifelong treatment should be considered.

The purpose of our study was to identify to what extent guidelines in Norwegian hospitals are in accordance with international guidelines.

Methods. A questionnaire was sent to all hospitals in Norway, to both medical and surgical departments, requesting their guidelines concerning prophylaxis and treatment of VT in patients with cancer.

Results. About two-thirds of the hospitals had general guidelines for both prophylaxis and treatment of VT in patients with cancer. Few hospitals had their own guidelines. Most hospitals treated VT initially with LMWH, and then continued with warfarin. None of the hospitals considered life-long treatment. Our conclusion is that Norwegian cancer pateints do not receive optimal treatment according to international guidelines, and there is room for improvement.

INNHOLD

Acknowledgement	side 4
Introduksjon	side 5-7
Metode	side 7
Resultater	side 8-10
Diskusjon	side 10-12
Litteraturliste	side 13-14
Vedlegg	side 15-16

ACKNOWLEDGEMENT

Takk til våre veiledere avdelingsoverlege professor dr. med Per Morten Sandset, og lege/dr. med Helene Negaard, Hematologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus. De har vært en stor faglig støtte, og kommet med mange nyttige råd og innspill.

INTRODUKSJON

Prevalensen av kreft i Norge per 31.12.2008 var 190 865, det ble meldt 26 121 nye krefttilfeller i 2008 (1). Venøs trombose (VT) er en hyppig komplikasjon til kreftsykdom, og 4-20% utvikler VT i forløpet av sin kreftsykdom (2). Ved obduksjon kan forekomsten av VT være så høy som 50% (3-5). Det er derfor grunn til å anta at insidensen av VT hos kreftpasienter er underestimert. Å redusere VT hos kreftpasienter vil ha signifikant betydning for morbiditet, bruk av helseressurser og mortalitet (6). Dersom kreft diagnostiseres samtidig med, eller innenfor et år etter en episode med VT, er dette assosiert med 3 ganger høyere mortalitet (7). Behandling med LMWH og overgang til oral antikoagulant sammenliknet med langtidsbehandling med LMWH har vist dobbelt så høy risiko for residiv hos den første gruppen (8).

Flere randomiserte studier de siste 30 årene har vist at primærprofylakse kan redusere hyppigheten av lungeembolisme (LE), dyp venetrombose (DVT) og LE med dødelig utgang (9-13). American Society of Clinical Oncology, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) og Italian Association of Medical Oncology har utarbeidet retningslinjer for profylakse og behandling av VT hos kreftpasienter (18, 6, 17).

Anbefalte retningslinjer:

Tromboseprofylakse ved kirurgisk behandling av kreftpasienter

Alle pasienter som gjennomgår store kirurgiske inngrep for kreftsykdom bør vurderes for tromboseprofylakse. Alle kreftpasienter som gjennomgår laparotomi, laparoskopi eller thoracotomi med varighet lenger enn 30 minutter bør få ufraksjonert heparin (UFH) eller lavmolekylært heparin (LMWH) dersom dette ikke er kontraindisert. Kontraindikasjonene er presentert i tabell 2. Profylaksen bør begynne preoperativt eller så tidlig som mulig i postoperativ fase. Det anbefales å bruke LMWH i høy dose, for eksempel dalteparin (Fragmin) 5000 I.E per dag i 7-10 dager postoperativt, eventuelt med tillegg av mekanisk profylakse. Behandlingstiden kan forlenges til 4 uker hos pasienter som har gjennomgått stor abdominal- eller bekkenkirurgi og er i en høyrisiko gruppe for VT med risikofaktorer som aktiv kreftsykdom, fedme eller tidligere VT.

Tromboseprofylakse hos hospitaliserte kreftpasienter

Det bør vurderes å gi profylakse til disse ved fravær av kontraindikasjoner (*tabell 2*). Det er anbefalt å gi profylakse til immobiliserte pasienter som er hospitalisert med et akutt medisinsk problem. Det anbefales LMWH, gitt som en dose per dag, så lenge pasienten er immobilisert.

Tromboseprofylakse hos ambulatoriske kreftpasienter som mottar kjemoterapi eller hormonterapi

Anbefalinger: Rutineprofylakse er ikke anbefalt. Pasienter som får behandling med thalidomide eller tenalidomid med kjemoterapi eller dexametason har vist å ha høy risiko for VT med insidens 20-30% (20). Det anbefales å gi profylakse til disse med LMWH eller dosejustert warfarin (INR ~1,5). På dette området trengs det mer forskning.

Behandling av VT hos kreftpasienter

Anbefalinger: LMWH i 3- 6 måneder er anbefalt hos kreftpasienter uten aktiv kreftsykdom. Hos pasienter med aktiv kreftsykdom, bør antikoagulasjonsbehandling kontinueres så lenge sykdommen er aktiv. Dette vil i en del tilfeller bety livslang behandling, med noen unntak (*tabell 3*). (6, 18)

Tabell 2 (17)

Relative kontraindikasjoner for profylakse og behandling av VT

Nylig blødning i CNS eller høy risiko for slik blødning
Større aktiv blødning; mer enn 2 enheter transfundert siste 24 timer
Kronisk, klinisk signifikant, målbar blødning i > 48 timer
Trombocytopeni
Alvorlig platedysfunksjon
Nylig stor operasjon med stor blødningsrisiko
Underliggende koagulopati <ul style="list-style-type: none">- koagulasjonsfaktorforstyrrelser- Økt PT eller aPTT
Spinal anestesi/ lumbalpunksjon
Økt falltendens

Tabell 3 (17)

Elementer som taler mot å behandle

Pasienten ikke ønsker behandling
Lite hensiktsmessig å behandle <ul style="list-style-type: none">- kort forventet levetid- høy risiko
Avsluttet onkologisk behandling
Ingen palliativ gevinst
Uforholdsmessig store plager ved behandlingen <ul style="list-style-type: none">- smertefulle injeksjoner- hyppig overvåkning ved phlebotomy

Alle sykehus i Norge behandler kreftpasienter der innleggelsesårsaken ikke nødvendigvis er kreftsykdommen eller kurativ behandling av denne. Det er viktig at alle sykehusavdelinger er oppdatert på retningslinjer for profylakse og behandling av VT hos denne pasientgruppen. Formålet med vår studie var å kartlegge i hvor stor grad norske sykehus har retningslinjer i samsvar med de internasjonale retningslinjene.

METODE

Vi utarbeidet et spørreskjema som vi sendte ut til alle landets sykehus, til kirurgisk, medisinsk og onkologisk avdeling. Skjemaet ble sendt ut i perioden april – juni 2008. I spørreskjemaet ønsket vi å vite om avdelingen hadde retningslinjer for profylakse og behandling av trombose, både hos kreftpasienter og generelt. Vi bad også om å få tilsendt aktuelle retningslinjer dersom disse eksisterte. I tillegg stilte vi spørsmål om sykehuset hadde trombosesykepleier. (Vedlegg 1)

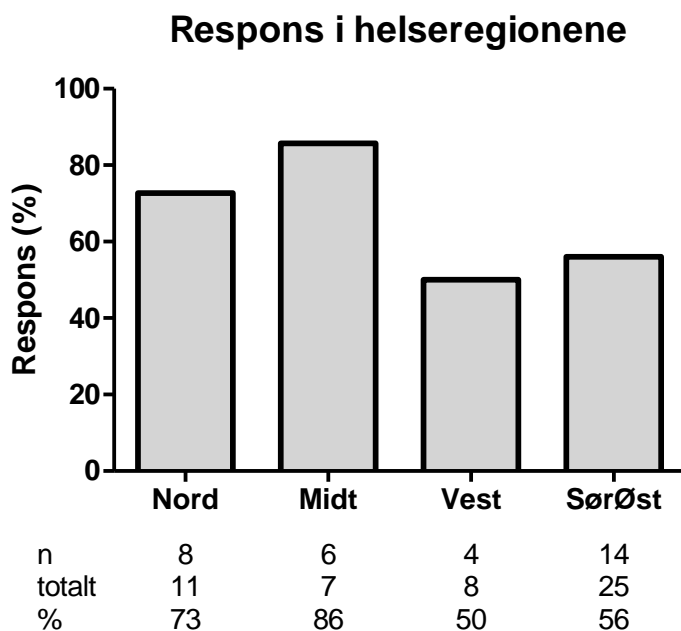
Da innsamlingen av data var avsluttet, ble resultatene samlet i Microsoft Excel. Svarene ble delt etter avdelingstype. Vi forutsatte at retningslinjene fra én avdeling var gjeldende for hele sykehuset, slik at for eksempel hvis kirurgisk avdeling hadde retningslinjer for tromboseprofylakse for kreftpasienter ville disse også vært gjeldene dersom pasienten var innlagt ved medisinsk avdeling på samme sykehus. Dersom vi fikk svar fra begge avdelinger ved sykehuset, brukte vi det mest utfyllende og informative svaret.

RESULTATER

Respons

Vi sendte spørreskjemaet til 51 sykehus, og mottok svar fra 37 av sykehusene, 73%. Fra 8 av sykehusene fikk vi svar fra både medisinsk og kirurgisk avdeling. Svarprosenten inkluderer svar der avsendersykehuset er ukjent, men avdelingen er kjent (5/37). Svarprosenten var høyere i nord- og midt- Norge enn i sør- Norge, (*figur 1*).

Figur 1



Vi fikk svar fra 45 % (45/100) av avdelingene, Svarprosenten var jevnt fordelt mellom kirurgisk og medisinsk avdeling.

Retningslinjer

Omtrent to tredjedeler av sykehusene hadde generelle retningslinjer for både profylakse og behandling av VT. Det var få sykehus som hadde egne retningslinjer for kreftpasienter. (*tabell 5*)

Tabell 5

Retningslinjer

	Generelle	<i>For kreftpasienter</i>
VT Profylakse	70 % (26/37)	8 % (3/37)
<i>VT Behandling</i>	65 % (24/37)	16 % (6/37)

Vi fikk svar fra 45 % (5/11) onkologiske avdelinger. Kun 1 av disse 5 hadde retningslinjer for profylakse spesifikt for kreftpasienter.

Profylakse mot VT

Indikasjoner

76% (22/29) av avdelingene har kreft som indikasjon for tromboseprofylakse. 93% (13/14) av de kirurgiske avdelinger har kirurgi som indikasjon, og 80% (12/15) av de medisinske har enten kreft eller immobilisering som indikasjon. 4/29 avdelinger oppgir at de har retningslinjer for profylakse, men ikke hva som er indikasjonene for å gi den.

Medikament

Alle avdelingene (29/29) oppgav å bruke LMWH som profylaksebehandling.

Varighet

14% (4/29) oppga at de gir én enkelt dose. 55% (16/29) oppga at de gir profylakse inntil mobilisering. 31% (9/29) oppga ikke varigheten. Hvis vi ser på alle avdelingene hver for seg, har vi fått retningslinjer for varighet av tromboseprofylakse fra 15 medisinske avdelinger og 21 kirurgiske.

	Én enkelt dose	Inntil mobilisering	5-10 dager	Ukjent
Kirurgi	10 % (2/ 21)	43 % (9/ 21)	33 % (7/ 21)	10 % (2/ 21)
Medisin	27 % (4/ 15)	20 % (3/ 15)	0 % (0/ 15)	47 % (7/ 15)

Behandling av VT

Medikament

88% (21/24) av sykehusene med generelle retningslinjer for behandling av VT oppga å bruke først LMWH med overgang til warfarin. 100% (5/5) av avdelinger med spesifikke retningslinjer for behandling av VT hos *kreftpasienter* brukte kun LMWH som behandling.

Varighet

21% (5/24) av sykehusene med generelle retningslinjer for trombosebehandling vurderer livslang behandling, men ingen av sykehusene med spesifikke retningslinjer for behandling av VT hos kreftpasienter vurderer livslang behandling. Ingen av de onkologiske avdelingene vurderer livslang behandling for pasienter med trombose, uavhengig om de har spesifikke retningslinjer for kreftpasienter eller ikke.

Trombosesykepleier

14% (5/37) av sykehusene hadde egen trombosesykepleier.

DISKUSJON

I 2007 ble det utarbeidet nye internasjonale retningslinjer for profylakse og behandling av VT hos kreftpasienter. Hovedtrekkene i retningslinjene er presentert i tabell 6. Formålet med vår studie var å se om norske sykehus har retningslinjer som er i tråd med disse.

Tabell 6

Hovedtrekk ved internasjonale retningslinjer

Kreftpasienter bør få profylakse med LMWH ved kirurgiske inngrep eller immobilisering
VT hos kreftpasienter bør kun behandles med LMWH, uten overgang til warfarin.
Ved VT hos kreftpasienter bør livslang behandling vurderes

Alle sykehus som har generelle retningslinjer for tromboseprofylakse gir LMWH i tråd med guidelines. De fleste kirurgiske avdelinger har kirurgi som indikasjon for profylakse, og dermed innebefatter dette også kreftpasienter. De fleste medisinske og onkologiske avdelinger

har immobilisering og/eller kreft som indikasjon for profylakse, dermed innebærer dette også kreftpasienter i de fleste tilfeller. Likevel er det ikke fokus på kreft som egen risikofaktor, og det blir mer tilfeldig om kreftpasientene får den anbefalte behandlingen. Det ser også ut til at særlig medisinske avdelinger gir profylakse for kort tid, nær en tredjedel gir kun engangsdose. Det er kanskje ikke nødvendig med spesifikke retningslinjer for kreftpasienter, da profylaksen uansett er den samme. Kreftsykdom som risikofaktor må komme klart frem, og profylaksen må gis så lenge pasienten er immobilisert.

Det er et stort forbedringspotensiale på norske sykehus når det gjelder behandling for VT. De fleste sykehus behandler VT med LMWH og overgang til warfarin. Denne behandlingen er ikke optimal for kreftpasienter, og gir en dobbelt så høy residivrisiko sammenliknet med LMWH alene (8). Der det finnes retningslinjer for trombosebehandling hos kreftpasienter, er disse i samsvar med internasjonale retningslinjer. Derfor er det sannsynlig at spesifikke retningslinjer for behandling av VT hos kreftpasienter er viktig for å sikre denne gruppen optimal behandling.

Livslang behandling med LMWH bør vurderes for pasienter med aktiv kreftsykdom ettersom kreft er en betydningsfull risikofaktor for residiverende VT (6). Situasjoner der behandlingen ikke bør gjennomføres eller vurderes seponert er presentert i tabell 3. Ingen av sykehusene i vår studie vurderer livslang behandling. Sannsynligvis er det manglende kunnskap på området, og det blir derfor viktig å skape oppmerksomhet rundt temaet.

Det var få sykehus som hadde egen trombosesykepleier. Vi kan derfor ikke konkludere om effekten av å ha trombosesykepleier. Det er mulig at dersom flere sykehus hadde hatt dette, ville det ført til et større fokus på trombose generelt og den spesielle behandlingen kreftpasienter skal ha. Det å ha en ansatt som har dette som hovedoppgave vil gjøre det lettere for leger å forordne langvarig behandling med LMWH, og for pasientene å følge behandlingen.

Ansvar for å utarbeide spesifikke retningslinjer bør muligens legges til kreftavdelingene ved de ulike sykehusene, da det er her kompetansen på området er høyest. Kun 5 av 11 onkologiske avdelinger svarte på vår forespørsel. Bare 1 av disse 5 har egne retningslinjer for profylakse for kreftpasienter. De aller fleste kreftpasienter er under behandling ved en kreftavdeling en eller annen gang i sykdomsforløpet, og ofte har kreftavdelingen

hovedansvaret for behandlingen. Det er derfor viktig at kreftavdelingene har fokus på kreftpasienter og VT, ettersom dette er et større problem enn mange er klar over.

Vår resultater er basert på gjeldende retningslinjer på norske sykehus i 2008. Vi tar forbehold om at deres retningslinjer kan ha blitt endret siden den gang. Det er også viktig å presisere at vår studie kun ser på retningslinjer, vi har ikke tatt for oss den faktiske praksisen på norske sykehus. I Tromsø ble det i 2006 gjort en studie der formålet var å undersøke bruken av tromboseprofylakse blant indremedisinske pasienter før og etter innføring av lokale behandlingsretningslinjer. Ifølge retningslinjene var det indikasjon for tromboseprofylakse i 71% av innleggelsene, og LMWH ble gitt ved totalt 20% av disse innleggelsene. Profylaksebruken økte fra 18 % i perioden før til 23% i perioden etter innføringen av behandlingsretningslinjene. Studien indikerer at lokale retningslinjer for tromboseprofylakse til pasienter med indremedisinske tilstander ikke blir tilfredsstillende fulgt opp. Det er rom for forbedring i bruken av tromboseprofylakse ved indremedisinske tilstander (19).

Andre studier har også avdekket stor variasjon i klinisk praksis i bruken av profylakse (14-15). Årsaker til denne variasjonen kan være manglende erkjenning av prevalente risikofaktorer, bekymring med hensyn på blødningsrisiko og manglende kunnskap om gjeldende retningslinjer innenfor onkologien (16). Det er viktig at retningslinjer er kjent for alle leger som jobber ved sykehuset, og at det er kultur for å følge disse.

LITTERATURLISTE

1. Kreftregisteret "Cancer in Norway 2008"
<http://www.kreftregisteret.no/Global/26-01-2010%20Dok%20til%20web%20ferdig.pdf>
2. Khorana AA, Francis CW, Culakova E: Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007, 5:632-634.
3. Gomes MP, Deitcher SR: Diagnosis of venous thromboembolic disease in cancer patients. *Oncology (Huntingt)* 2003, 17:126-135; discussion 139-144.
4. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, et al: Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998, 351: 1077-1080
5. Ottinger H, Belka C, Kozole G, et al: Deep venous thrombosis and pulmonary artery embolism in high-grade non Hodgkin's lymphoma: Incidence, causes and prognostic relevance. *Eur J Haematol* 1995, 54:186-194
6. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, Clark- Pearson D, Flowers C, et al: American Society of Clinical Oncology Guideline: Recommendations for Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer. *Journal of clinical oncology* 2007, 34:5490-5505
7. Sørensen HT, Mellemaer L, Olsen JH, et al: Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000, 343:1846-1850
8. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-153
9. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al. Randomized, placebocontrolled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
10. SamamaMM, CohenAT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
11. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomised prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423-8.
12. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices—prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75(2):251-3.
13. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med J* 2002;32:84-8.

14. Karthaus M, Kretzschmar A, Kroning H, et al. Dalteparin for prevention of catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters: final results of a double-blind, placebo-controlled phase III trial. *Ann Oncol* 2006;17:289–96.
15. Verso M, Agnelli G, Bertoglio S, et al. Enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism associated with central vein catheter: a double-blind, placebo-controlled, randomized study in cancer patients. *J Clin Oncol* 2005;23:4057–62.
16. Klerk CP, Smorenburg SM, Buller HR. Thrombosis prophylaxis in patient populations with a central venous catheter. A systematic review. *Arch Intern Med* 2003;163:1913–21.
17. Wagman LD, Baird MF, Bennett CL, et al: Venous Thromboembolic Disease. *Journal of the NCCN* 2006; 9:838-869
18. Mandal M, Falanga A, Piccioli A, Prandoni P, et al.: Venous thromboembolism and cancer: Guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006; 59:194–204
19. Brækkan S, Grimsgaard S, Hansen JB: Tromboseprofylakse hos pasienter på indremedisinsk sengepost. *Tidsskr Nor Lægeforen* nr 9 2007; 127: 1177–80
20. Barbui T; Falanga A: Thalidomide and thrombosis in multiple myeloma *JTH* 2003 1 (3): 421-2.

Vedlegg 1 : Spørreskjema

Avdelingsoverlege/ Seksjonssjef
ved Medisinsk/Onkologisk avdeling

Medisinstudenter ved Universitetet i Oslo
Ingrid Sætersmoen og Silje Bolås Holte

Brevpost: Åsaveien 1B, 0362 Oslo

E-post: siljbho@studmed.uio.no

Telefon: 950 55 833 / 920 29 289

Dato: April 14, 2008

Retningslinjer for tromboseprofylakse og behandling av venøs trombose hos kreftpasienter

Vi er to medisinstudenter som skriver prosjektoppgave der vi undersøker retningslinjer for tromboseprofylakse og -behandling hos kreftpasienter på norske sykehus. I den forbindelse ønsker vi å få tilsendt gjeldene retningslinjer fra din avdeling. Våre veiledere er avdelingsoverlege professor dr.med Per Morten Sandset, og lege/doktorgradstipendiat Helene Negaard, Hematologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus.

Retningslinjene vi ønsker tilsendt er:

1. a) Retningslinjer (indikasjon, behandling, dosering, varighet) for tromboseprofylakse for pasienter med kreft som behandles ved din avdeling.

b) Hvis ikke egne retningslinjer for kreftpasienter eksisterer, ønsker vi generelle retningslinjer for tromboseprofylakse for pasienter som behandles ved din avdeling.
2. a) Retningslinjer for behandling av venøs trombose hos kreftpasienter på ditt sykehus (behandling, dosering, varighet).

b) Hvis ikke egne retningslinjer for kreftpasienter eksisterer, ønsker vi generelle retningslinjer for behandling av venøs trombose ved ditt sykehus.

I tillegg ønsker vi å vite om det er ansatt tromboesykepleier på ditt sykehus?

JA

NEI

(Sett kryss ved det som passer)

Retningslinjer ønskes sendt enten til:

siljbho@studmed.uio.no

eller:

Ingrid Sætersmoen
Åsaveien 1B
0362 Oslo

Ved spørsmål kan vi nåes på e-mail, eller på tlf. 950 55 833 / 920 29 289
På forhånd takk!

Med vennlig hilsen

Silje Bolås Holthe og Ingrid Sætersmoen

Vedlegg 2: Sykehusene som ble inkludert i studien

Tabell 7

Helse Nord	Helse Midt- Norge	Helse Vest	Helse Sør- Øst
Mo i Rana	Ålesund	Stavanger	Ullevål US
Mosjøen	Volda	Haugesund	Aker
Sandnessjøen	Molde	Stord	Rikshospitalet
Bodø	Kristiansund	Odda	Radiumhospitalet
Lofoten	St.Olav	Førde	Akershus US
Vesterålen	Namsos	Lærdal	Kongsberg
Narvik	Levanger	Nordfjord	Asker og Bærum
Harstad		Haukeland	Ringerike
Tromsø			Sykehuset Østfold
Hammerfest			Drammen
Kirkenes			Tønsberg
			Sandefjord
			Larvik
			Notodden
			Rukan
			Skien
			Elverum
			Hamar
			Gjøvik
			Kongsvinger
			Lillehammer
			Tynset
			Arendal
			Kristiansand
			Flekkefjord